



PCT

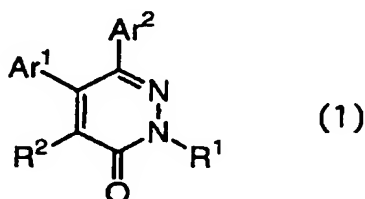
特許協力条約に基づいて公開された国際出願

<p>(51) 国際特許分類7 C07D 237/24, 403/06, 401/12, A61K 31/50, 31/501, A61P 29/00, 37/00</p>		<p>A1</p>	<p>(11) 国際公開番号 WO00/50408</p> <p>(43) 国際公開日 2000年8月31日(31.08.00)</p>
<p>(2i) 国際出願番号 PCT/JP00/01098</p> <p>(22) 国際出願日 2000年2月25日(25.02.00)</p> <p>(30) 優先権データ 特願平11/49758 1999年2月26日(26.02.99)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 興和株式会社(KOWA CO., LTD.)(JP/JP) 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大口正夫(OHKUCHI, Masao)(JP/JP) 〒359-0041 埼玉県所沢市中新井3-9-5 Saitama, (JP) 京谷善徳(KYOTANI, Yoshinori)(JP/JP) 〒207-0021 東京都東大和市立野3-1293-10,2-112 Tokyo, (JP) 執行洋陸(SHIGYO, Hiromichi)(JP/JP) 〒183-0035 東京都府中市四谷6-18-18 Tokyo, (JP) 吉崎栄男(YOSHIZAKI, Hideo)(JP/JP) 〒350-1315 埼玉県狭山市北入曽459-16 Saitama, (JP) 古志朋之(KOSHI, Tomoyuki)(JP/JP) 〒353-0006 埼玉県志木市館2-4-4-206 Saitama, (JP) 北村崇博(KITAMURA, Takahiro)(JP/JP) 〒189-0001 東京都東村山市秋津町1-25-7 Tokyo, (JP)</p>		<p>JP</p>	<p>松田隆行(MATSUDA, Takayuki)(JP/JP) 〒189-0022 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo, (JP) 小滝京子(KOTAKI, Kyoko)(JP/JP) 〒350-0205 埼玉県坂戸市東坂戸1-10-404 Saitama, (JP) 古山智子(FURUYAMA, Tomoko)(JP/JP) 〒175-0093 東京都板橋区赤塚新町3-32-11-607 Tokyo, (JP)</p> <p>(74) 代理人 有賀三幸, 外(ARUGA, Mitsuyuki et al.) 〒103-0013 東京都中央区日本橋人形町1丁目3番6号 共同ビル Tokyo, (JP)</p> <p>(81) 指定国 AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM)</p> <p>添付公開書類 国際調査報告書</p>
<p>(54) Title: PYRIDAZIN-3-ONE DERIVATIVES AND MEDICINES CONTAINING THE SAME</p> <p>(54) 発明の名称 ピリダジン-3-オン誘導体及びこれを含む医薬</p> <div style="text-align: center;"> <p>(1)</p> </div> <p>(57) Abstract Pyridazin-3-one derivatives of general formula (1) or salts of the same, exhibiting an excellent interleukin-1β production inhibiting effect; and medicines containing the derivatives or the salts as the active ingredient wherein Ar¹ is an optionally substituted aromatic group; Ar² is phenyl substituted at least at the 4-position; R¹ is linear or branched alkyl, alkyl having a cyclic structure, optionally substituted phenyl, or optionally substituted phenyl lower alkyl; and R² is cyano, carboxyl, lower alkoxy carbonyl, optionally substituted lower alkyl, or optionally substituted carbamoyl.</p>			

(57)要約

優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有する化合物及びこれを有効成分とする医薬の提供。

一般式(1)



(Ar¹は置換基を有してもよい芳香族基を示し、Ar²は少なくともその4位に置換基を有するフェニル基を示し、R¹は直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、環状構造を有するアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基又は置換基を有してもよいフェニル低級アルキル基を示し、R²はシアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいカルバモイル基を示す。)

で表されるピリダジン-3-オン誘導体又はその塩、及びこれを有効成分とする医薬。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE アラブ首長国連邦	DM ドミニカ	KZ カザフスタン	RU ロシア
AG アンティグア・バーブーダ	DZ アルジェリア	LC セントルシア	SD スーダン
AL アルバニア	EE エストニア	LI リヒテンシュタイン	SE スウェーデン
AM アルメニア	ES スペイン	LK スリ・ランカ	SG シンガポール
AT オーストリア	FI フィンランド	LR リベリア	SI スロヴェニア
AU オーストラリア	FR フランス	LS レソト	SK スロヴァキア
AZ アゼルバイジャン	GA ガボン	LT リトアニア	SL シエラ・レオネ
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB 英国	LU ルクセンブルグ	SN セネガル
BB バルバドス	GD グレナダ	LV ラトヴィア	SZ スワジランド
BE ベルギー	GE グルジア	MA モロッコ	TD チャード
BF ブルキナ・ファソ	GH ガーナ	MC モナコ	TG トーゴ
BG ブルガリア	GM ガンビア	MD モルドヴァ	TJ タジキスタン
BJ ベナン	GN ギニア	MG マダガスカル	TM トルクメニスタン
BR ブラジル	GR ギリシャ	MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア	TR トルコ
BY ベラルーシ	GW ギニア・ビサウ		TT トリニダード・トバゴ
CA カナダ	HR クロアチア	ML マリ	TZ タンザニア
CF 中央アフリカ	HU ハンガリー	MN モンゴル	UA ウクライナ
CG コンゴ	ID インドネシア	MR モリタニア	UG ウガンダ
CH スイス	IE アイルランド	MW マラウイ	US 米国
CI コートジボアール	IL イスラエル	MX メキシコ	UZ ウズベキスタン
CM カメルーン	IN インド	MZ モザンビーク	VN ヴェトナム
CN 中国	IS アイスランド	NE ニジェール	YU ユーゴスラヴィア
CU コスタ・リカ	IT イタリア	NL オランダ	ZA 南アフリカ共和国
CY キューバ	JP 日本	NO ノールウェー	ZW ジンバブエ
DE ドイツ	KE ケニア	NZ ニュー・ジーランド	
DK デンマーク	KG キルギスタン	PL ポーランド	
	KP 北朝鮮	PT ポルトガル	
	KR 韓国	RO ルーマニア	

明細書

ピリダジン-3-オン誘導体及びこれを含有する医薬

技術分野

本発明は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防及び治療に有用な新規ピリダジン-3-オン誘導体、並びにこれを有効成分とする医薬に関する。

背景技術

多くの疾患、例えばリウマチ、関節炎、骨粗鬆症、炎症性大腸炎、免疫不全症候群、敗血症、肝炎、腎炎、虚血性疾患、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病などにおいて、炎症性サイトカインであるインターロイキン-1 β の産生亢進が認められる。このインターロイキン-1 β は、コラーゲナーゼやPLA₂のような炎症に関与すると考えられている酵素の合成を誘導し、また動物において関節内注射をするとリウマチ様関節炎に非常に似た関節破壊をもたらす。一方、正常な生体においてインターロイキン-1 β は、インターロイキン-1レセプター、可溶性インターロイキン-1レセプター、インターロイキン-1レセプターアンタゴニストによりその活性が制御されている。

各種疾患モデルに対し、それら生体活性抑制物質の遺伝子組換え体、抗インターロイキン-1 β 抗体及び抗レセプター抗体を用いた研究ならびにノックアウトマウスを用いた研究からインターロイキン-1 β が生体内で重要な役割を演じていることが明らかにされ、インターロイキン-1 β の抑制作用を有する物質はそれら疾患の治療薬として期待されるようになった。

例えば、それら多くの疾患の中、リウマチの治療に使用されている免疫抑制剤

やステロイドがインターロイキン-1 β の産生を抑制することが報告されている。現在開発中の薬物においても、例えばベンゾイルプロピオン酸誘導体であるKE298〔日本炎症学会（11回），1990年〕は免疫調整剤であるがインターロイキン-1 β 産生抑制作用も有することが報告されている。また、COX-2選択的阻害剤と言われる一群の化合物においても、例えば、フェノキシスルホンアニリド誘導体であるニメスリド（DE 2333643）や、フェノキシベンゾピラン誘導体であるT-614（US 4954518）、また、デュアルインヒビター（COX-1/5-L0）であるテニダップ（オキシインドール誘導体）においてもインターロイキン-1 β 産生抑制作用が認められる。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、インターロイキン-1 β 産生抑制作用が主作用ではなく、本来の作用に比べ低い活性しか有していない。

近年、インターロイキン-1 β 産生抑制作用を目的にした合成研究が増大している。産生抑制剤としては、炎症シグナルの細胞核への伝達過程および転写翻訳段階を抑制する化合物群とインターロイキン-1 β の前駆体をプロセッシングする酵素ICEを阻害する化合物群に分類される。前者の作用を有すると推定される化合物としては、SB203580（特表平7-503017）、FR167653（Eur. J. Pharm., 327, 1997, 169-175）、E-5090（EP 376288）、CGP47969A（Gastroenterology, 1995, 109, 812-818）、ヒドロキシインドール誘導体（Eur. J. Med. Chem., 1996, 31, 187-198）、およびトリアリルピロール誘導体（W097/05878）などが；後者の作用を有すると推定される化合物としては、ペプチド化合物であるVE-13, 045（Cytokine, 8(5), 1996, 377-386）などが知られている。

しかしながら、これらの化合物はいずれも、十分なインターロイキン-1 β 産生抑制効果が得られるものではなかった。

一方、種々の5,6-ジフェニルピリダジン誘導体が、鎮痛・消炎作用を有することが知られている（Eur. J. Med. Chem., 1979, 14, 53-60）。しかしながらこれらの5,6-ジフェニルピリダジン誘導体の、インターロイキン-1 β 産生抑制作用

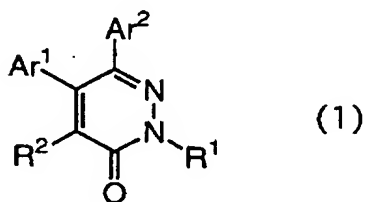
については、まったく知られていなかった。

したがって、本発明の目的は、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有する化合物及びこれを有効成分とする医薬を提供することにある。

発明の開示

かかる実情において、本発明者らは鋭意研究を行った結果、後記一般式(1)で表されるピリダジン-3-オン誘導体が、優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有し、免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患の予防及び治療用の医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち、本発明は、一般式(1)



(式中、Ar¹は置換基を有してもよい芳香族基を示し、Ar²は少なくともその4位に置換基を有するフェニル基を示し、R¹は直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、環状構造を有するアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基又は置換基を有してもよいフェニル低級アルキル基を示し、R²はシアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいカルバモイル基を示す。)

で表されるピリダジン-3-オン誘導体又はその塩を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン-3-オン誘導体(1)又はその塩を有効成分とする医薬を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン-3-オン誘導体(1)又はその塩を有効成分とするインターロイキン-1 β 産生抑制剤を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン-3-オン誘導体（1）又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物を提供するものである。

また、本発明は、当該ピリダジン-3-オン誘導体（1）又はその塩の医薬としての使用を提供するものである。

更には、本発明は、当該ピリダジン-3-オン誘導体（1）又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン- 1β 産生亢進に起因する疾患の処置方法を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

本発明のピリダジン-3-オン誘導体は前記一般式（1）で表わされるものである。

一般式(1)中、 Ar^1 で示される芳香族基としては、芳香族炭化水素基及び複素環式芳香族基のいずれをも含み、フェニル基、ナフチル基、ピリジル基、キノリル基等が挙げられ、特にフェニル基が好ましい。この芳香族基が有してもよい置換基としては、ハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が挙げられる。ここで、ハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子が挙げられる。低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基及び低級アルキルスルホニル基の低級アルキル基部分としては、直鎖、分岐又は環状の炭素数1～6のもの、例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基等が挙げられる。これら置換基のうち、低級アルコキシ基、特にメトキシ基が好ましい。

Ar^2 で示される置換フェニル基の4位に有する置換基としては、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基等が、より具体的には Ar^1 の場合と同様のものが挙げられ、中でも低級アルコキシ基、特にメトキシ基が好ましい。また当該置換フェニル基は、さらにそ

の他の位置にもハロゲン原子、低級アルコキシ基等が置換していてもよく、これらハロゲン原子、低級アルコキシ基としては、 Ar^1 の場合と同様のものが挙げられる。

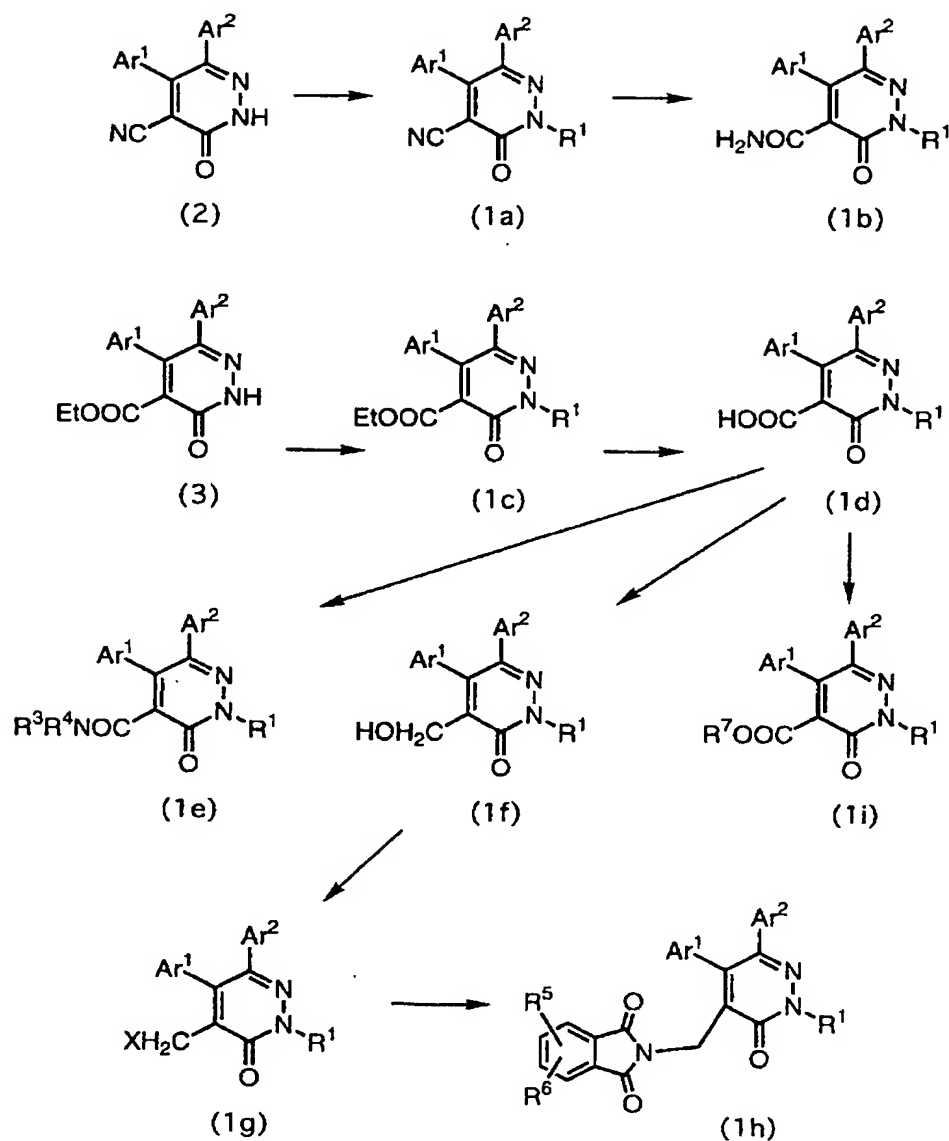
R^1 で示される直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基としては、炭素数が2～11のものが挙げられ、例えばエチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基等が挙げられる。環状構造を有するアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基等の炭素数3～7のシクロアルキル基、及びメチル基、エチル基等の低級アルキル基にこれらシクロアルキル基が置換したものが挙げられる。また R^1 で示される置換基を有してもよいフェニル基又はフェニル低級アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基が挙げられる。これらハロゲン原子、低級アルキル基及び低級アルコキシ基としては、 Ar^1 の場合と同様のものが挙げられる。

R^2 で示される置換基を有してもよい低級アルキル基の置換基としては、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、置換基を有してもよいフタルイミド基が挙げられ、当該フタルイミド基の置換基としては、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、及び置換基として低級アルキル基、低級アルキルスルホニル基又は低級アルキルカルボニル基を有してもよいアミノ基が挙げられる。 R^2 で示される置換基を有してもよいカルバモイル基の置換基としては、低級アルキル基、芳香族基、芳香族基置換低級アルキル基が挙げられる。 R^2 で示される置換基を有してもよい低級アルキル基及び低級アルコキシカルボニル基の低級アルキル基部分、並びに上記置換基のハロゲン原子；低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルスルホニル基、低級アルキルカルボニル基及び芳香族基置換低級アルキル基の低級アルキル基部分；芳香族基及び芳香族基置換低級アルキル基の芳香族基部分としては、 Ar^1 の場合と同様のものが挙げられ、特に芳香族基としては、フェニル基、ピリジル基が好ましい。

本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)の好ましい具体例として、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロペンチルメチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンが挙げられる。

本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)の塩としては、塩酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、酢酸塩、硫酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、メタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、乳酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、メチルアンモニウム塩、ジメチルアンモニウム塩、トリメチルアンモニウム塩等が挙げられる。また本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)又はその塩には、そのエノール互変異性体又は溶媒和物の形態のものも本発明に包含される。

本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)又はその塩の製造法としては特に限定されず、ピリダジン誘導体の合成に従来用いられている種々の方法又はその変法を用いることができる。本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)は、例えば次の反応工程に従って製造することができる。



(式中、Ar¹、Ar²、R¹及びR²は前記と同じ意味を示し、R³及びR⁴は同一又は異なって、水素原子、低級アルキル基、芳香族基又は芳香族基置換低級アルキル基を、Xはハロゲン原子を、R⁵及びR⁶は同一又は異なって、水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルコキシ基、又は置換基として低級アルキル基、低級アルキルカルボニル基若しくは低級アルキルスルホニル基を有してもよいアミノ基を、R⁷は低級アルキル基を示す。)

原料である一般式(2)及び(3)で表される化合物は、それぞれ公知の方法 (J. Med. Chem., 1980, 23, 1398-1405; Eur. J. Med. Chem., 1979, 14, 53-60) により製造することができる。

(A) R^2 がシアノ基である化合物(1a)の製造:

一般式(2)で表される化合物に塩基の存在下、 R^1-Y (R^1 は前記と同じ意味を示し、 Y はハロゲン原子又は反応性エステル化されているヒドロキシ基を示す)で表される化合物を溶媒中塩基の存在下反応させることにより、シアノ置換ピリダジン-3-オン誘導体(1a)を製造することができる。

本反応で使用できる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基; 金属アルコキシド等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン等を使用することができる。反応は、20~150℃で1~20時間、特に50~130℃で2~10時間行うのが好ましい。

(B) R^2 がカルバモイル基である化合物(1b)の製造:

化合物(1a)に溶媒中苛性ソーダ、苛性カリ等の塩基を反応させることにより、カルバモイル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1b)を製造することができる。

(C) R^2 がエトキシカルボニルである化合物(1c)の製造:

一般式(3)で表される化合物に、(A)で用いた R^1-Y を溶媒中塩基の存在下反応させることにより、エトキシカルボニル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1c)を製造することができる。

本反応で使用できる塩基としては、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の無機塩基; 金属アルコキシド等の有機塩基が挙げられる。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトン、メチルエチルケトン等を使用することができる。反応は、20~150℃で1~20時間、特に50~130℃で2~10時間行うのが好ましい。

(D) R^2 がカルボキシ基である化合物(1d)の製造:

化合物(1c)を、溶媒中苛性ソーダ、苛性カリ等の塩基の存在下、通常の方法によって加水分解することにより、カルボキシ置換ピリダジン-3-オン誘導体(1d)を製造することができる。

(E) R^3 が置換カルバモイル基である化合物(1e)の製造：

化合物(1d)をカルボキシ基の反応性誘導体に誘導後、対応するアミン R^3R^4NH (R^3 及び R^4 は前記と同じ意味を示す)を反応させることにより置換カルバモイル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1e)を製造することができる。

カルボキシ基の反応性誘導体としては、酸ハロゲン化物、混合酸無水物などが挙げられる。この酸ハロゲン化物へはオギザリルクロリド、チオニルクロリド、チオニルブロミドなどによって誘導することができ、混合酸無水物へは無水酢酸、無水ピバロイル酸、無水メタンスルホン酸、p-トルエンスルホニルクロリドなどによって誘導することができる。反応性誘導体の合成反応は、例えばテトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、塩基の存在下ないし非存在下に、 $-10\sim 150^{\circ}\text{C}$ で1～20時間、特に $0\sim 130^{\circ}\text{C}$ で1～10時間行うのが好ましい。

カルボキシ基の反応性誘導体とアミンとの反応は、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、塩基の存在下ないし非存在下に行うことができる。反応は、 $-10\sim 150^{\circ}\text{C}$ で1～20時間、特に $0\sim 130^{\circ}\text{C}$ で1～10時間行うのが好ましい。

(F) R^2 がヒドロキシメチル基である化合物(1f)の製造：

化合物(1d)に溶媒中トリエチルアミン等の塩基の存在下、クロロ炭酸エチル等のハロ炭酸アルキル化合物を反応させて混合酸無水物を生成させた後、これに水素化ホウ素ナトリウムを反応させることにより、ヒドロキシメチル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1f)を製造することができる。

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、酢酸エチルなどが使用でき、反応は-20～50℃で0.5～10時間、特に0～30℃で0.5～3時間行うのが好ましい。

(G) R^2 がハロゲン化メチル基である化合物(1g)の製造：

化合物(1f)に溶媒中、塩化チオニル、臭化チオニル、三塩化リン、五塩化リン、三臭化リン等のハロゲン化剤を反応させることにより、Xが塩素原子又は臭素原子であるハロゲン化メチル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1g)を製造することができる。さらに当該化合物に溶媒中、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を反応させることにより、Xがヨウ素原子であるハロゲン化メチル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1g)を製造することができる。

ハロゲン化（塩素化、臭素化）反応の溶媒としては、ベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム等が使用でき、反応は20～130℃で0.5～5時間、特に30～100℃で1～3時間行うのが好ましい。Xがヨウ素原子である化合物(1g)の製造には、溶媒としてアセトン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、クロロホルム等が使用でき、反応は40～150℃で0.5～10時間、特に50～120℃で1～5時間行うのが好ましい。

(H) R^2 が（置換）フタルイミドメチル基である化合物(1h)の製造：

化合物(1g)に溶媒中、フタルイミドカリウム又は置換フタルイミドカリウムを反応させることにより、4位が（置換）フタルイミドメチル基である化合物(1h)を製造することができる。

溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、トルエン等が使用でき、反応は50～150℃で0.5～5時間、特に70～120℃で1～3時間行うのが好ましい。

(I) R^2 が低級アルコキシカルボニル基である化合物(1i)の製造：

化合物(1e)の製造に用いた化合物(1d)のカルボキシ基の反応性誘導体を、テト

ラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、トルエン、ベンゼン等の溶媒中、塩基の存在下ないし非存在下に、低級アルコール R^7-OH (R^7 は前記と同じ意味を示す)を反応させることにより、低級アルコキシカルボニル置換ピリダジン-3-オン誘導体(1i)を製造することができる。また、別法としては、通常のエステル製造方法である、化合物(1d)に溶媒中酸触媒下、低級アルコール R^7-OH を反応させる方法によっても製造することができる。

前記の各反応で得られた中間体及び目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等に付して単離、精製することができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することができる。また、反応溶媒、再結晶溶媒などの溶媒の溶媒和物、特に水和物として得ることもある。

このようにして得られる本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)及びその塩はインターロイキン- 1β 産生抑制作用を有し、免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症、敗血症、リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎等の予防又は治療剤として有用である。

本発明の医薬は、ピリダジン-3-オン誘導体(1)またはその塩を有効成分とするものであり、これらを単独で、又は薬学的に許容される溶解剤、賦形剤、結合剤、希釈剤等の担体を用いて、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、粉末剤、注射剤、座剤等の剤型とすることができる。これらの製剤は、公知の方法で製造することができる。例えば、経口投与用製剤とする場合には、ピリダジン-3-オン誘導体(1)またはその塩をトラガントガム、アラビアガム、ショ糖エステル、レシチン、オリーブ油、大豆油、PEG400等の溶解剤、澱粉、マンニトール、乳糖等の賦形剤；カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース等の結合剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム等の崩壊剤；タルク、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、軽質無水ケイ酸等の流動性

向上剤等を適宜組み合わせることで処方することにより、製造することができる。

本発明の医薬の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって異なるが、通常成人の場合、一般式(1)で示される化合物として、一日0.01~1000mg、特に0.1~100mgを、1回で又は数回に分けて経口投与又は非経口投与するのが好ましい。

実施例

以下、実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造：

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オン 1.71 g
(5.10mmol) と炭酸カリウム2.02 g (14.62mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド
(5ml) 溶液に(クロロメチル)シクロプロパン0.6ml (6.36mmol) を加え、浴温
80℃にて6時間攪拌した。続いて、反応液に水を加えて酢酸エチル(300ml)で
抽出し、有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。
溶媒を留去し、黄色結晶の標題化合物1.413 g (71.5%) を得た。

淡黄色プリズム晶 (クロロホルム-エーテル)。

融点：175.6-176.1℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$ ：

0.47-0.54 (2H, m), 0.54-0.67 (2H, m), 1.36-1.52 (1H, m),
3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J=7.33\text{Hz}$),
6.77 (2H, d, $J=9.04\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=9.04\text{Hz}$),
7.04 (2H, d, $J=9.04\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$),

IR(KBr) cm^{-1} ：

2235, 1667, 1608, 1512, 1255, 1179, 1024, 837

実施例 2

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン 171mg (0.44mmol) のメタノール (2 ml) 溶液に 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 ml を加え、浴温 70℃ にて 8 時間攪拌後、さらに 2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) - メタノール (2 ml) を追加し、浴温 70℃ にて 12 時間攪拌した。メタノールを留去後、酢酸エチルで抽出し、水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣 (197mg) をシリカゲル分取クロマトグラフィー [展開溶媒: クロロホルム/メタノール (10/1)] で分離精製後、クロロホルム-エーテル-ヘキサンから結晶化し、淡黄色プリズム晶の標題化合物 158mg (88.2%) を得た。

融点: 174.2-175.2℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.43-0.53 (2H, m), 0.53-0.66 (2H, m),
1.38-1.53 (1H, m), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s),
4.13 (2H, d, $J=7.33\text{Hz}$), 5.74 (1H, brs),
6.73 (2H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.79\text{Hz}$),
7.00 (2H, $J=8.30\text{Hz}$), 7.05 (2H, $J=8.31\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

3371, 3331, 3173, 1682, 1635, 1610, 1583, 1252, 1177, 1027, 828

Mass (m/z) : 405 (M^+)

実施例 3

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンとヨウ化エチルを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率76.8%で得た。

黄色プリズム晶 (酢酸エチル)

融点: 170.5-171.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.48 (3H, t, $J=7.33\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s),
4.35 (2H, q, $J=7.33\text{Hz}$), 6.76 (2H, d, $J=8.79\text{Hz}$),
6.88 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$),
7.15 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

2232, 1660, 1602, 1516, 1255, 1174, 1024, 840

Mass (m/z) : 361 (M^+)

実施例4

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率69.8%で得た。

微黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 226.2-227.5°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.47 (3H, t, $J=7.32\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s),
4.34 (2H, q, $J=7.32\text{Hz}$), 5.69 (1H, brs),
6.73 (2H, d, $J=8.79\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$),
6.9-7.05 (1H, br), 7.01 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$),
7.02 (2H, d, $J=9.03\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

3428, 3316, 1660, 1647, 1610, 1520, 1512, 1249, 1183, 1026, 839

実施例 5

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-n-プロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンと1-ブロモプロパンを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標題化合物を収率72.6%で得た。

淡黄色鱗片状晶 (酢酸エチルーエーテル)

融点: 151.4-151.9℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.03 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.94 (2H, sext, $J=7.6\text{Hz}$),
3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.25 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$),
6.77 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.03 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.14 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1665, 1608, 1609, 1512, 1252, 1178, 834

Mass (m/z) : 375 (M^+)

実施例 6

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-n-プロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-n-プロピル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例 2 と同様に処理して、標題化合物を収率67.6%で得た。

無色針状晶 (酢酸エチルーヘキサン)

融点: 167.3-180.4℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.03 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.93 (2H, sext, $J=7.6\text{Hz}$),

3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.24 (2H, t, J=7.6Hz),
5.69 (1H, br), 6.73 (2H, d, J=9.0Hz),
6.79 (2H, d, J=8.8Hz), 6.99 (2H, d, J=8.3Hz),
7.02 (2H, d, J=8.5Hz), 7.08 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

3428, 1675, 1637, 1611, 1585, 1516, 1252, 1179

Mass (m/z) : 393 (M^+)

実施例 7

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンとイソプロピルクロリドを原料とし、実施例 1 と同様に処理して、標題化合物を収率72.6%で得た。

淡黄色結晶 (酢酸エチル-エーテル)

融点 : 196.7-197.6°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.46 (6H, d, J=6.6Hz), 3.79 (3H, s), 3.84 (3H, s),
5.41 (1H, sept, J=6.6Hz), 6.77 (2H, d, J=8.5Hz),
6.89 (2H, d, J=8.5Hz), 7.05 (2H, d, J=8.5Hz),
7.17 (2H, d, J=8.5Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

2118, 1667, 1609, 1516, 1383, 1364, 1254, 1180, 843

Mass (m/z) : 375 (M^+)

実施例 8

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率72.0%で得た。

微黄色針状晶 (クロロホルム-酢酸エチル-エーテル)

融点: 165.2-166.4℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.45(6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 3.78(3H, s), 3.79(3H, s),
5.41(1H, sept, $J=6.6\text{Hz}$), 5.66(1H, br),
6.73(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.80(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.93(1H, br), 7.01(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR(KBr) cm^{-1} :

3348, 1681, 1636, 1610, 1514, 1384, 1365, 1251, 1180, 834

Mass(m/z) : 393(M^+)

実施例9

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-n-ブチル-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンとn-ブチルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率72.6%で得た。

淡黄色鱗片状晶 (酢酸エチル-エーテル)

融点: 134.4-135.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.99(3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.44(2H, sext, $J=7.6\text{Hz}$),
1.89(2H, quint, $J=7.6\text{Hz}$), 3.79(3H, s), 3.83(3H, s),
4.29(2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 6.77(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.88(2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.15(1H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

2962, 2934, 2838, 2223, 1663, 1607, 1512, 1252, 1178, 836

Mass (m/z) : 389 (M^+)

実施例10

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-n-ブチル-4-カルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-n-ブチル-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率75.3%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-エーテル)

融点 : 201.0-201.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.99 (3H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 1.45 (2H, sext, $J=7.6\text{Hz}$),
1.88 (2H, quint, $J=7.6\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s),
4.28 (2H, t, $J=7.6\text{Hz}$), 5.70 (1H, br),
6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.00 (2H, d, $J=8.3\text{Hz}$), 7.01 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.08 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

3427, 1688, 1631, 1610, 1515, 1253, 1179, 833

Mass (m/z) : 407 (M^+)

実施例11

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンとイソブチルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率71.8%で得た。

淡黄色鱗片状晶（酢酸エチルーヘキサン）

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.02 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.37 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$),
3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
6.77 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

2227, 1664, 1607, 1383, 1363, 1256, 1180, 834

Mass (m/z) : 389 (M^+)

実施例12

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率61.9%で得た。

無色針状晶（酢酸エチルーエーテル）

融点 : 156.5-157.2°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.02 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.38 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$),
3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.11 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
5.71 (1H, br), 6.73 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.04 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.12 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

3410, 1685, 1641, 1611, 1512, 1255, 1178, 830

Mass (m/z) : 407 (M^+)

実施例13

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロペンチルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンと(シクロペンチルメチル)クロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率42.4%で得た。

黄色針状晶(酢酸エチルーエーテル)

融点: 180.2-180.7℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.36-1.44 (2H, m), 1.56-1.81 (6H, m),
2.56 (1H, sept, $J=7.6\text{Hz}$), 3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s),
4.24 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.88 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.16 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR(KBr) cm^{-1} :

2221, 1655, 1607, 1512, 1254, 1175, 835

Mass (m/z) : 415 (M^+)

実施例14

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-シクロペンチルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロペンチルメチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率81.1%で得た。

微黄色針状晶(クロロホルム-エーテル)

融点: 183.8-184.6℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

1.19-1.82 (8H, m), 2.59 (1H, sept, $J=7.6\text{Hz}$),

3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.23 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
5.68 (1H, br), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.02 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

3432, 1688, 1631, 1610, 1515, 1254, 1178, 830

Mass (m/z) : 433 (M^+)

実施例15

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロヘキシルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンと(シクロヘキシルメチル)クロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率45.0%で得た。

黄色針状晶(クロロホルム-酢酸エチル)

融点 : 185.0-186.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.05-1.33 (5H, m), 1.65-1.80 (5H, m), 2.00-2.12 (1H, m),
3.79 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.14 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
6.77 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.88 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

2223, 1658, 1607, 1512, 1254, 1175, 835

Mass (m/z) : 429 (M^+)

実施例16

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-シクロヘキシルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロヘキシルメチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率80.3%で得た。

無色針状晶（酢酸エチルーヘキサン）

融点：183.9-184.5℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.06-1.32 (5H, m), 1.55-1.76 (5H, m), 2.03-2.08 (1H, m),
3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$),
5.69 (1H, br), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.79 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.02 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.12 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

3432, 1690, 1629, 1609, 1515, 1253, 1177, 830

Mass (m/z) : 447 (M^+)

実施例17

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンとベンジルクロリドを原料とし、実施例1と同様に処理して、標題化合物を収率65.4%で得た。

橙色針状晶（クロロホルム-エーテル）

融点：178.8-179.2℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.79 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.43 (2H, s),
6.76 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.86 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.01 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.12 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),

7.32-7.40 (3H, m), 7.55-7.58 (2H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

2228, 1662, 1609, 1513, 1253, 1179, 836

Mass (m/z) : 423 (M^+)

実施例18

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例2と同様に処理して、標題化合物を収率67.7%で得た。

無色粉末 (クロロホルム-酢酸エチル)

融点 : 192.9-193.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 5.43 (2H, s), 5.62 (1H, br),

6.73 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

6.93 (1H, br), 6.99 (4H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.30-7.40 (3H, m),

7.54-7.56 (2H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

3402, 1676, 1640, 1611, 1513, 1255, 1179, 834

Mass (m/z) : 441 (M^+)

実施例19

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン 1.50 g (3.94mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15ml) 溶液に炭酸カリウム 2.72 g 及び臭化イソブチル 1.08 g を加え80°Cで4時間攪拌した後、反応溶液を濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶

媒を減圧下留去して得られた残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、無色プリズム晶の標題化合物1.54 g (89.4%) を得た。

融点: 134.3-134.7°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.02 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.09 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$),
2.39 (1H, nonet, $J=6.8\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s),
4.09 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1732, 1651, 1610, 1516, 1293, 1253, 1183, 1027, 841

Mass (m/z) : 436 (M^+)

実施例20

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 1.4 g (3.21mmol) のエタノール (50ml) 溶液に 2N水酸化ナトリウム水溶液 (50ml) を加え、3時間加熱還流した後、エタノールを減圧下留去して得られた残渣に塩酸を加え中和し、析出した結晶を濾取し、エタノール-ヘキサンから再結晶を行い、黄色プリズム晶の標題化合物1.07 g (81.3%) を得た。

融点: 186.5-187.0°C

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ :

1.06 (6H, d, $J=7.1\text{Hz}$), 2.41 (1H, nonet, $J=7.1\text{Hz}$),
3.77 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.20 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$),
6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.81 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.92~6.98 (4H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

1745, 1610, 1578, 1561, 1514, 1464, 1292, 1252, 1180, 1027, 834

Mass (m/z) : 408 (M^+)

実施例21

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 150mg (0.37mmol) のピリジン (5 ml) 溶液にp-トルエンスルホンクロリド 84mgを加え、室温で30分間攪拌した後、メチルアミン塩酸塩 124mgを加え一夜攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製後、クロロホルム-ヘキサンから結晶化し、微黄色針状晶の標題化合物76.4mg (49.4%)を得た。

融点 : 88.9-89.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.01 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.36 (1H, sept, $J=6.8\text{Hz}$),
2.82 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s),
4.09 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.72 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
6.78 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
6.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.32 (1H, brq, $J=4.9\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1629, 1611, 1515, 1292, 1251, 1179, 1030

Mass (m/z) : 421 (M^+)

実施例22

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-ジメチルカルバモイル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 100mg (0.24mmol) のベンゼン (5 ml) 溶液に塩化チオニル 43.7mgを加え、75℃で2時間攪拌した。反応溶液を減圧下留去して得られた残渣に、ベンゼン (5 ml) とジメチルアミン塩酸塩 100mgを加え、一夜加熱還流した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出した後、水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー〔展開溶媒：酢酸エチル〕で分離精製後、クロロホルム-ヘキサンから結晶化し、無色針状晶の標題化合物を定量的に得た。

融点：188.6-189.2℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.00 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 1.03 (3H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
2.31-2.46 (1H, m), 2.72 (3H, s), 2.88 (3H, s),
3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.08 (1H, dd, $J=12.4, 7.1\text{Hz}$),
4.10 (1H, dd, $J=12.4, 7.6\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
6.78 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.00-7.14 (4H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

1645, 1609, 1513, 1466, 1309, 1302, 1291, 1251, 1183, 1027

Mass (m/z) : 435 (M^+)

実施例23

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-フェニルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンとアニリンを原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を収率89.0%で得た。

淡黄色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点：105.5-106.2℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.02 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 2.39 (1H, sept $J=6.8\text{Hz}$),
3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.10 (2H, d, $J=7.1\text{Hz}$),
6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.19–7.27 (3H, m), 7.50 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 10.00 (1H, brs)

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$:

1624, 1610, 1582, 1552, 1516, 1500, 1444, 1292, 1253, 1179, 1030

Mass (m/z) : 483 (M^+)

実施例24

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-(4-ピリジルカルバモイル)-
2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-
3-オンと4-アミノピリジンを原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物
を定量的に得た。

無色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 200.7–201.1°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.01 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28–2.43 (1H, m), 3.778 (3H, s),
3.784 (3H, s), 4.04 (2H, d, $J=7.3\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.01 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$),
8.36 (2H, d, $J=6.3\text{Hz}$), 10.81 (1H, brs)

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$:

1701, 1610, 1594, 1516, 1337, 1292, 1252, 1179, 1032, 832

Mass (m/z) : 484 (M^+)

実施例25

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン及び臭化イソプロピルを原料とし、実施例19と同様に処理して、標題化合物を収率92.3%で得た。

無色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点：163.0-163.2℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.08 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.44 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$),
3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$),
5.35-5.46 (1H, m), 6.74 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.80 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.05 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.06 (2H, $J=8.8\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

2974, 2938, 1732, 1645, 1611, 1516, 1254, 1029, 840

Mass (m/z) : 422 (M^+)

実施例26

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例20と同様に処理して、標題化合物を収率97.9%で得た。

微黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点：213.7-214.9℃ (dec.)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.50 (6H, d, $J=6.8\text{Hz}$), 3.78 (3H, s), 3.80 (3H, s),
5.40-5.51 (1H, m), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.82 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.97 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 14.50 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

1740, 1610, 1560, 1514, 1251, 1178

Mass (m/z) : 394 (M^+)

実施例27

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソプロピル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オン及びメチルアミン塩酸塩を原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を収率92.3%で得た。

無色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 244.6-245.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

1.44 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.81 (3H, d, $J=4.9\text{Hz}$),
3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.34-5.45 (1H, m),
6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.78 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.96-7.04 (5H, m) [7.009 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.014 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), and 1H, br]

IR (KBr) cm^{-1} :

3302, 1660, 1625, 1610, 1585, 1512, 1251, 1177

実施例28

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン及び(クロロメチル)シクロプロパンを原料とし、実施例19と同様に処理して、標題化合物を収率89.1%で得た。

無色針状晶 (酢酸エチル-ヘキサン)

融点: 149.9-150.7°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.46-0.53 (2H, m), 0.55-0.62 (2H, m),
1.08 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 1.47 (1H, ttt, $J=7.8, 7.6, 4.9\text{Hz}$),
3.77 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
4.17 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 6.74 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
6.80 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03-7.07 (4H, m)

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$:

1734, 1648, 1516, 1293, 1254, 1183, 1026, 843

Mass (m/z) : 434 (M^+)

実施例29

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例20と同様に処理して、標題化合物を定量的に得た。

淡黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 196.5-197.8°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.46-0.56 (2H, m), 0.58-0.68 (2H, m),
1.49 (1H, ttt, $J=7.8, 7.6, 4.6\text{Hz}$), 3.76 (3H, s),
3.79 (3H, s), 4.22 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

6.81 (2H, d, J=8.8Hz), 6.97 (4H, d, J=8.8Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1738, 1646, 1610, 1582, 1563, 1515, 1465, 1291, 1252, 1180

Mass (m/z) : 406 (M^+)

実施例30

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン及びメチルアミン塩酸塩を原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を収率88.2%で得た。

淡黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 195.8-196.3℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.42-0.50 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m),
1.44 (1H, ttt, J=8.1, 7.3, 4.9Hz),
2.81 (3H, d, J=4.9Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s),
4.10 (2H, d, J=7.3Hz), 6.73 (2H, d, J=9.0Hz),
6.78 (2H, d, J=9.0Hz), 6.99 (2H, d, J=9.0Hz),
7.01 (2H, d, J=9.0Hz), 7.22 (1H, br)

IR (KBr) cm^{-1} :

1664, 1629, 1610, 1583, 1513, 1292, 1252, 1179, 1030, 835

Mass (m/z) : 419 (M^+)

実施例31

4-ベンジルカルバモイル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピ

リダジン-3-オンとベンジルアミンを原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を定量的に得た。

微黄色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：166.9-167.5℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.46-0.52 (2H, m), 0.53-0.61 (2H, m),
1.46 (1H, ttt, $J=7.8, 7.6, 4.9\text{Hz}$),
3.76 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.12 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
4.47 (2H, d, $J=5.9\text{Hz}$), 6.73 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.77 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.98-7.05 (7H, m), 7.20-7.25 (3H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

1645, 1610, 1586, 1515, 1455, 1292, 1252, 1179, 1029, 834

Mass (m/z) : 495 (M^+)

実施例32

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-(2-ピリジルメチルカルバモイル)-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オンと2-(アミノメチル)ピリジンを原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を定量的に得た。

微黄色針状晶（クロロホルム－ヘキサン）

融点：205.2-205.7℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.45-0.52 (2H, m), 0.53-0.62 (2H, m),
1.48 (1H, ttt, $J=7.8, 7.6, 4.9\text{Hz}$),
3.74 (3H, s), 3.77 (3H, s), 4.14 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$),
4.58 (2H, d, $J=5.4\text{Hz}$), 6.70 (2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

6.73 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz),
7.03 (2H, d, J=8.8Hz), 7.09-7.15 (2H, m),
7.57 (1H, ddd, J=7.8, 7.6, 1.7Hz),
7.62 (1H, brt, J=5.4Hz),
8.45 (1H, ddd, J=4.9, 1.7, 1.0Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1661, 1639, 1611, 1572, 1517, 1253, 1180

Mass (m/z) : 496 (M^+)

実施例33

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン及びベンジルクロリドを原料とし、実施例19と同様に処理して、標題化合物を収率99.1%で得た。

無色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 159.4-159.9°C

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

1.06 (3H, t, J=7.1Hz), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s),
4.15 (2H, q, J=7.1Hz), 5.41 (2H, s), 6.74 (2H, d, J=8.8Hz),
6.78 (2H, d, J=8.8Hz), 7.01 (2H, d, J=8.8Hz),
7.02 (2H, d, J=8.8Hz), 7.29-7.40 (3H, m), 7.54-7.60 (2H, m)

IR (KBr) cm^{-1} :

1739, 1652, 1609, 1514, 1318, 1287, 1251, 1227, 1184, 1143,
1029, 837

Mass (m/z) : 470 (M^+)

実施例34

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例20と同様に処理して、標題化合物を収率89.4%で得た。

黄色プリズム晶 (クロロホルム-メタノール-ヘキサン)

融点: 192.0-192.9°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

3.47(1H, s), 3.77(3H, s), 3.78(3H, s), 5.50(2H, s),
6.73(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.79(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
6.92(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.94(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),
7.33-7.42(3H, m), 7.55(2H, dd, $J=7.8, 1.7\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1744, 1611, 1559, 1514, 1292, 1253, 1183, 1028

Mass (m/z) : 442 (M^+)

実施例35

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-メチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オン及びメチルアミン塩酸塩を原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を収率90.9%で得た。

微黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 183.5-184.3°C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

2.78(3H, d, $J=4.9\text{Hz}$), 3.76(3H, s), 3.77(3H, s),
5.40(2H, s), 6.72(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.76(2H, d, $J=8.8\text{Hz}$),

6.97 (2H, d, J=8.8Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8Hz),

7.07 (1H, brd, J=4.9Hz), 7.28-7.38 (3H, m),

7.53 (2H, dd, J=8.1, 1.5Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1654, 1636, 1610, 1515, 1293, 1250, 1179, 834

Mass (m/z) : 455 (M^+)

実施例36

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エチルカルバモイル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンとエチルアミン塩酸塩を原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を収率59.0%で得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点 : 187.2-187.8°C

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

0.99 (3H, t, J=7.3Hz), 3.24 (2H, dq, J=7.3, 5.9Hz),

3.76 (3H, s), 3.77 (3H, s), 5.40 (2H, s),

6.68-6.80 (5H, m), 6.988 (2H, d, J=8.8Hz),

6.990 (2H, d, J=8.8Hz), 7.28-7.38 (3H, m),

7.53 (2H, dd, J=8.1, 1.5Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1682, 1659, 1643, 1633, 1610, 1563, 1514, 1289, 1254,

1182, 1029, 842, 701

Mass (m/z) : 469 (M^+)

実施例37

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-ジメチルカルバモイル-2H-ピリダ

ジン-3-オンの製造

2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2H-ピリダジン-3-オンとジメチルアミン塩酸塩を原料とし、実施例22と同様に処理して、標題化合物を収率42.1%で得た。

淡黄色プリズム晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 176.9-177.2°C

¹H-NMR (CDCl₃) δ :

2.67 (3H, s), 2.87 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.78 (3H, s),
5.38 (1H, d, J=13.4Hz), 5.43 (1H, d, J=13.4Hz),
6.74 (2H, d, J=9.0Hz), 6.76 (2H, d, J=9.0Hz),
7.04 (4H, d, J=9.0Hz), 7.28~7.38 (3H, m),
7.56 (2H, dt, J=8.3, 2.0Hz)

IR (KBr) cm⁻¹ :

1645, 1609, 1512, 1302, 1293, 1253, 1181, 1026, 838

Mass (m/z) : 469 (M⁺)

実施例38

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 750mg (1.84mmol) のテトラヒドロフラン (8ml) 溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (278.7mg) とクロロ炭酸エチル298.9mgを加え1時間攪拌した。反応溶液を濾過し、濾液に、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム277.8mgを加え1時間攪拌後、さらに室温で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製後、酢酸エチル-ヘキサン

から結晶化し、無色針状晶の標題化合物383.0mg（収率52.9％）を得た。

融点：121.4-122.1℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ：

1.03(6H, d, J=6.8Hz), 2.32-2.47(1H, m), 3.76(3H, s),
3.80(3H, s), 4.11(2H, d, J=7.3Hz),
4.39(1H, dt, J=6.6, 1.2Hz), 4.51(2H, d, J=6.6Hz),
6.72(2H, d, J=9.0Hz), 6.83(2H, d, J=9.0Hz),
6.94(2H, d, J=9.0Hz), 7.00(2H, d, J=9.0Hz)

IR(KBr)cm⁻¹：

3346, 2960, 1634, 1611, 1585, 1571, 1515, 1466, 1292,
1252, 1180, 1035

Mass(m/z)：394(M⁺)

実施例39

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-クロロメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-ヒドロキシメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 203.0mg (0.51mmol) のベンゼン (10ml) 溶液に塩化チオニル306.1mgを加え、75℃で2時間攪拌した。反応溶液に水を加え、クロロホルムで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲル分取クロマトグラフィー〔展開溶媒：ヘキサン／酢酸エチル (2／1)〕で分離精製し、黄色ガム状の標題化合物180.8mg (85.1％)を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ：

1.03(6H, dd, J=6.8, 1.0Hz), 2.32-2.49(1H, m),
3.73(3H, d, J=1.5Hz), 3.80(3H, d, J=1.5Hz),
4.12(2H, d, J=7.3Hz), 4.40(2H, s),
6.71(2H, dd, J=8.8, 1.0Hz),

6.86 (2H, dd, J=8.8, 0.7Hz),

7.02 (2H, dd, J=8.8, 0.7Hz),

7.10 (2H, dd, J=8.8, 1.0Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1636, 1615, 1515, 1466, 1292, 1252, 1186, 1035, 1029

Mass (m/z) : 412 (M^+)

実施例40

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルボキシ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例38と同様に処理して、標題化合物を収率47.7%で得た。

無色プリズム晶 (酢酸エチル-ヘキサン)

融点 : 124.5-124.9°C

^1H -NMR (CDCl_3) δ :

0.46-0.53 (2H, m), 0.55-0.63 (2H, m),

1.47 (1H, ttt, J=8.1, 7.3, 4.9Hz), 3.76 (3H, s),

3.81 (3H, s), 4.14 (2H, d, J=7.3Hz), 4.40 (1H, t, J=6.6Hz),

4.52 (2H, d, J=6.6Hz), 6.71 (2H, d, J=8.9Hz),

6.83 (2H, d, J=8.9Hz), 6.94 (2H, d, J=8.9Hz),

7.01 (2H, d, J=8.9Hz)

IR (KBr) cm^{-1} :

1621, 1582, 1563, 1513, 1292, 1251, 1182, 1036, 835

Mass (m/z) : 392 (M^+)

実施例41

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-クロロメチル-2-シクロプロピルメチル-2H-

ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-シクロプロピルメチル-4-ヒドロキシメチル-2H-ピリダジン-3-オンを原料とし、実施例39と同様に処理して、標題化合物を定量的に得た。

無色針状晶 (クロロホルム-ヘキサン)

融点: 117.8-118.6℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ :

0.48-0.54 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m),
1.49 (1H, ttt, $J=7.8, 7.6, 4.9\text{Hz}$), 3.76 (3H, s),
3.83 (3H, s), 4.15 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.41 (2H, s),
6.72 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.87 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$),
7.02 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.10 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$)

$\text{IR}(\text{KBr})\text{cm}^{-1}$:

1649, 1610, 1514, 1294, 1255, 1218, 1179, 1027, 834

Mass (m/z) : 410 (M^+)

実施例42

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンの製造

5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-クロロメチル-2-イソブチル-2H-ピリダジン-3-オン 180.8mg (0.44mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (6ml) 溶液にフタルイミドカリウム 324.4mgを加え80℃で2時間攪拌した。反応溶液を濃縮した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製後、酢酸エチル-ヘキサンから結晶化し、無色針状晶の標題化合物215.8mg (94.1%)を得た。

融点: 74.3-76.6℃

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$:

0.95 (6H, d, $J=6.6\text{Hz}$), 2.28-2.40 (1H, m), 3.70 (3H, s),
3.74 (3H, s), 4.03 (2H, d, $J=7.6\text{Hz}$), 4.80 (2H, s),
6.69 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 6.71 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
6.99 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.04 (2H, d, $J=8.5\text{Hz}$),
7.64 (2H, dd, $J=5.4, 3.2\text{Hz}$),
7.72 (2H, dd, $J=5.4, 3.2\text{Hz}$)

IR (KBr) cm^{-1} :

1717, 1642, 1611, 1515, 1467, 1396, 1290, 1250, 1179,
1031, 835, 722, 714

Mass (m/z) : 523 (M^+)

試験例 1 インターロイキン-1 β 産生抑制作用

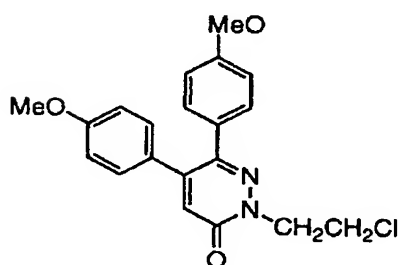
本発明の一般式(1)で示される化合物のインターロイキン-1 β 産生抑制作用を示す次の試験を実施した。

10%牛胎仔血清 (FBS) 加RPMI1640培地で4日間培養し、コンフルエントになったHL-60細胞を用いた。HL-60細胞を遠心分離し、上清を除き、細胞を3%FBS加RPMI1640培地に 1×10^6 cells/mlになるように浮遊させ、リポポリサッカライドを最終濃度 $10 \mu\text{g/ml}$ になるように添加して24穴プレートに1ml/穴ずつ播種した。これに、被験化合物を $1 \mu\text{l}$ /穴添加して、3日間培養した。3日後に培養液中のインターロイキン-1 β 量をELISAにて測定した。IC₅₀値は薬物無添加の場合の産生量との比較で求めた。代表的化合物についての結果を表1に示した。

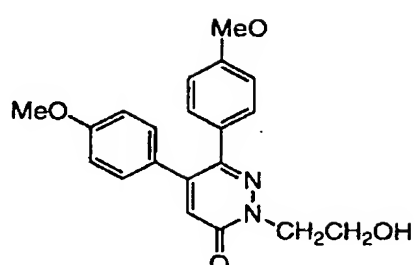
表 1

インターロイキン-1 β 産生抑制作用

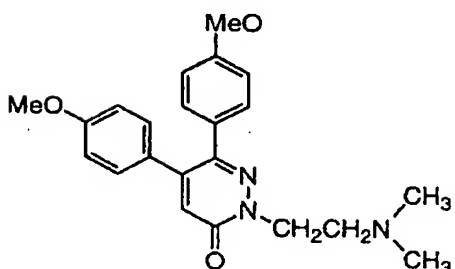
化合物	IL-1 β 産生抑制作用 (IC ₅₀ μ M)
実施例 1	2.44
実施例 2	0.58
実施例 3	0.40
実施例13	1.46
実施例25	2.86
実施例33	0.48
実施例42	0.64
比較化合物 1	29
比較化合物 2	46
比較化合物 3	>100
比較化合物 4	31.6



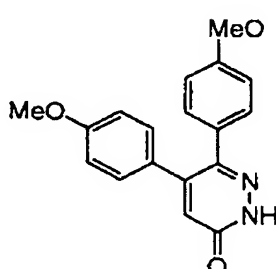
比較化合物 1



比較化合物 2



比較化合物 3



比較化合物 4

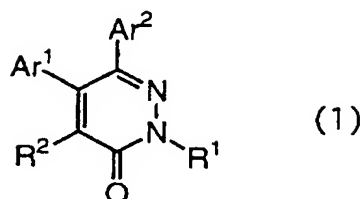
表 1 から明らかなように、本発明化合物はEur. J. Med. Chem., 1979, 14, 53-60記載の化合物である比較化合物に比較して、極めて優れたインターロイキン-1 β 産生抑制作用を有する。

産業上の利用可能性

本発明のピリダジン-3-オン誘導体(1)又はその塩は、優れたインターロイキン-1 β 酸性抑制作用を有し、免疫系疾患、炎症性疾患、虚血性疾患等の予防・治療剤などの医薬として有用である。

請求の範囲

1. 一般式(1)



(式中、Ar¹は置換基を有してもよい芳香族基を示し、Ar²は少なくともその4位に置換基を有するフェニル基を示し、R¹は直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基、環状構造を有するアルキル基、置換基を有してもよいフェニル基又は置換基を有してもよいフェニル低級アルキル基を示し、R²はシアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有してもよい低級アルキル基又は置換基を有してもよいカルバモイル基を示す。)

で表されるピリダジン-3-オン誘導体又はその塩。

2. Ar¹がハロゲン原子、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基が置換していてもよいフェニル基であり、Ar²が4位に低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルキルスルフィニル基又は低級アルキルスルホニル基が置換し、さらにその他の位置にハロゲン原子又は低級アルコキシ基が置換していてもよいフェニル基である請求項1記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩。

3. R¹が炭素数2～11の直鎖若しくは分岐鎖アルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル置換低級アルキル基、又はハロゲン原子、低級アルキル基若しくはアルコキシ基が置換していてもよいフェニル基若しくはフェニル低級アルキル基である請求項1又は2記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩。

4. R^2 がシアノ基；カルボキシ基；低級アルコキシカルボニル基；ハロゲン原子、ヒドロキシ基若しくは置換基を有してもよいフタルイミド基が置換していてもよい低級アルキル基；又は低級アルキル基、芳香族基若しくは芳香族基置換低級アルキル基が置換していてもよいカルバモイル基である請求項1～3のいずれか1項記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩。

5. 5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-カルバモイル-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-エチル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロプロピルメチル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-シアノ-2-シクロペンチルメチル-2H-ピリダジン-3-オン、2-ベンジル-5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2H-ピリダジン-3-オン、5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-4-エトキシカルボニル-2-イソプロピル-2H-ピリダジン-3-オン又は5,6-ビス(4-メトキシフェニル)-2-イソブチル-4-フタルイミドメチル-2H-ピリダジン-3-オンである請求項1～4のいずれか1項記載のピリダジン-3-オン誘導体。

6. 請求項1～5のいずれか1項記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩を有効成分とする医薬。

7. インターロイキン- 1β 産生抑制剤である請求項6記載の医薬。

8. インターロイキン- 1β 産生亢進に起因する疾患の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。

9. 免疫疾患、炎症性疾患、虚血性疾患、骨粗鬆症又は敗血症の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。

10. リウマチ、関節炎又は炎症性大腸炎の予防・治療剤である請求項6記載の医薬。

11. 請求項1～5のいずれか1項記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩を有効成分とするインターロイキン- 1β 産生抑制剤。

12. 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩及び薬学的に許容される担体を含有する医薬組成物。
13. 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩の医薬としての使用。
14. 請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項記載のピリダジン-3-オン誘導体又はその塩を投与することを特徴とするインターロイキン- 1β 産生亢進に起因する疾患の処置方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01098

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07D237/24, C07D403/06, C07D401/12,
A61K31/50, A61K31/501, A61P29/00, A61P37/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07D237/24, C07D403/06, C07D401/12,
A61K31/50, A61K31/501, A61P29/00, A61P37/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS, REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J.K.BATRA et.al "Derivatives of 5,6-Diphenylpyridazine-3-one" Cancer Research; vol.46 (No.4-pt.2), p1889-1893 (1986) See entire document	1-13
X	R.BUCHMAN et.al. "Antihypertensive 5,6-diarylpyridazin-3-ones" Journal of Medicinal Chemistry; vol.23 (No.12) p1398-1405 (1980), see compound in Table II on page 1400	1-13
X	EP, 46069, A1 (Diamond Shamrock Corp.), 17 February, 1982 (17.02.82), examples 103, 112, 114, etc. & WO, 82/00402, A1 & JP, 57-501328, A & US, 4545810, A	1-4
X	EP, 18063, A1 (Diamond Shamrock Corp.), 29 October, 1980 (29.10.80), see example 7 & JP, 55-111473, A & US, 4238490, A	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
 "A" document defining the general state of the art which is not
 considered to be of particular relevance
 "E" earlier document but published on or after the international filing
 date
 "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
 cited to establish the publication date of another citation or other
 special reason (as specified)
 "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
 means
 "P" document published prior to the international filing date but later
 than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
 priority date and not in conflict with the application but cited to
 understand the principle or theory underlying the invention
 "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered novel or cannot be considered to involve an inventive
 step when the document is taken alone
 "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
 considered to involve an inventive step when the document is
 combined with one or more other such documents, such
 combination being obvious to a person skilled in the art
 "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
23 May, 2000 (23.05.00)

Date of mailing of the international search report
06.06.00

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/01098

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The subject matter of claim 14 relates to a method for treatment of the human body by operation or therapy, in accordance with PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D237/24, C07D403/06, C07D401/12, A61K31/50, A61K31/501, A61P29/00, A61P37/00		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl. C07D237/24, C07D403/06, C07D401/12, A61K31/50, A61K31/501, A61P29/00, A61P37/00		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAPLUS, REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	J. K. BATRA et. al. "Derivatives of 5,6-Diphenylpyridazine-3-one" Cancer Research; vol. 46 (No. 4-pt. 2), p1889-1893 (1986) 全文献参照。	1-13
X	R. BUCHMAN et. al. "Antihypertensive 5,6-diarylpyridazin-3-ones" Journal of Medicinal Chemistry; vol. 23 (No. 12) p1398-1405 (1980) p1400, table II の化合物参照。	1-13
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 23.05.00	国際調査報告の発送日 06.06.00	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 横尾 俊一	4P 7822
電話番号 03-3581-1101 内線 3490		

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 4 6 0 6 9, A 1 (Diamond Shamrock Corp.) 17.2月1982 (17.02.82) 実施例103、112、114等 & WO, 82/00402, A1 & JP, 57-501328, A & US, 4545810, A	1 - 4
X	EP, 1 8 0 6 3, A 1 (Diamond Shamrock Corp.) 29.10月.1980 (29.10.80) 実施例7 参照。 & JP, 55-111473, A & US, 4238490, A	1 - 4

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
PCT規則39.1(iv)に規定する「手術または治療による人体の処置方法」に該当する
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。